

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公表

## ⑫ 公表特許公報(A)

平2-500747

⑬ 公表 平成2年(1990)3月15日

⑭ Int. Cl.

A 81 K 31/415  
B/20

⑮ 特許番号

AEM

E

⑯ 庁内整理番号

7475-4C  
7417-4C

⑰ 審査請求 未請求

⑱ 予備審査請求 未請求

⑲ 部門(区分) 3(2)

(全 7 頁)

⑳ 発明の名称 医薬組成物

㉑ 特 願 昭63-503931

㉒ 出 願 昭63(1988)5月4日

㉓ 翻訳文提出日 昭63(1988)12月28日

㉔ 国 際 出 願 PCT/GB88/00350

㉕ 国際公開番号 WO88/08704

㉖ 国際公開日 昭63(1988)11月17日

優先権主張 ㉗ 1987年5月8日 ㉘ イギリス(GB) ㉙ 8710665

㉚ 発 明 者 フランス、ゴードン

イギリス国イングランド、ハートフォードシャー・エイエル6・0  
エイデー、ディグスウェル、ハーマー・グリーン・レーン2番、  
ウエスト・ロツジ㉛ 出 願 人 スミス・クライン・アンド・フ  
レンチ・ラボラトリーズ・リミ  
テッドイギリス国イングランド、ハートフォードシャー・エイエル7・1  
イーワイ、ウエリン・ガーデン・シティ、マンデルス (番地の表  
示なし)

㉜ 代 理 人 弁理士 青山 蓑 外1名

㉝ 指 定 国 AU, DK, JP, KR, US

最終頁に続く

## 開 示 の 要 点

と形。

1. (I) レメチジンと、

(II) 黒色に水に溶ける固形希釈剤、制酸剤と速やかに加水する  
水不溶性の増粘剤とからなる少なくとも一部の固形製剤が顆粒であ  
る制酸剤とからなることを特徴とする固形医薬組成物。2. 含まれている全制酸剤のうち少なくとも50%が、顆粒中に  
含有される前記第1項の固形医薬組成物。3. 実質的に含まれている全ての制酸剤が、顆粒中に含有される  
前記第2項の固形医薬組成物。4. 顆粒が、乾式顆粒化されている前記第1項～第3項いずれか  
1つの投与形。5. 高水溶性固形希釈剤が、糖または糖アルコールである前記第  
1項～第4項いずれか1つの投与形。

6. 制酸剤に対する固形希釈剤の割合(w/w)が、約1:1か

ら約8:1までの範囲にある前記第1項～第5項いずれか1つの投

7. 顆粒が、緩衝カルボキレチルセルコースである前記第1

項～第6項いずれか1つの投与形。

8. 制酸剤が、5%重量と30%重量の間の量にて含まれる前記

第1～第7項いずれか1つの投与形。

9. (I) レメチジンと緩衝剤とからなる顆粒であって、緩衝  
剤が、レメチジンに対して約10% (w/w) の量のジメチルア  
ミノエチルメタクリレートとメタクリル酸エステルのコポリマーで  
ある顆粒と、(II) 水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムとからなる制酸  
剤含有顆粒であって、固形希釈剤がラクトースまたはソルビトール  
とラクトースの混合物で、水酸化アルミニウム/水酸化マグネシ  
ウムに対する希釈剤の割合(w/w)が約3:1であり、顆粒が制  
酸剤含有顆粒の総重量に対して約2% (w/w) の量にて含まれて  
おり、乾式顆粒化により形成された制酸剤含有顆粒とからなる味  
し。く固形組成物。

## 特許平2-500747(2)

項 題 意

薬 品 製 成 物

10. 前記第1項、第4項、第5項、第7項および第8項いずれか1つに示された高水溶性固形物、制酸薬および速やかに膨化する水不溶性崩壊剤からなる顆粒。

本発明は、シメチジンと制酸薬とからなる固形薬製剤の形状およびかかる製剤の製造方法に関する。

シメチジンは、米国特許明細書1397436号に記載されているヒスタミンH<sub>2</sub>-阻害物質である。シメチジンは、十二指腸、胃、胃腸および逆流性食道炎の治療ならびに上部胃腸管の出血の危険性の高い患者の処置に有用であることが知られている。

シメチジンおよび制酸薬は、しばしば、共同投与される(例えば、ニッチェアルガイヤーおよびジーバウムガルトナー(H. Allgayer および G. Baumgartner)による論文、アルツナイミッテル・ヘルツレムンダ(Arzneim. Forsch.), 870~871頁、34, No. 8 (1984)参照)。共同投与についての原由は、制酸薬が、酸を中和することにより過剰な胃酸性度の低減からの速やかな軽減を引

起すのに対して、シメチジンが、新たな酸の分泌を抑制することによりさらに持続した軽減をもたらすことにある。

しかしながら、シメチジンを制酸薬、特に、水酸化アルミニウムおよび水酸化マグネシウムと共同投与した場合、シメチジンの生物学的利用能において、しばしば、実質的な減少があることがよく知られている(アルガイヤーおよびバウムガルトナー、およびスラインベルグら(S. Leinberg et al.)、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン(New England J. Medicine)、1982: 307, 400~404参照)。生物学的利用能における減少の理由はまだ明らかではないが、該問題に関連する機序を説明する多くの仮説が、文献で報告されている。例えば、アルガイヤーおよびバウムガルトナーは、生物学的利用能の減少が生じる理由を説明することはできないが、それが制酸薬によるシメチジンの結合によるものではないことを指摘している。

シメチジンと制酸薬を含有する効力のある組合せ生成物による利益は、特に、治療生に従う患者に関しては、相応であることが期

待できる。しかしながら、私達の知る限りでは、生物学的利用能の減少の問題およびその原因の理解の欠如が、今日まで、かかる生成物の開発を妨げていた。

今日、驚くべきことに、シメチジンの生物学的利用能の減少の問題が、少なくとも一部の制酸薬を、シメチジンと混合する前に、単独で、かつ特定方法にて顆粒化することによって解決できることが見いだされた。

したがって、本発明は、第1の態様において;

(1)シメチジンと、

(2)自由に水に溶ける固形崩壊剤、制酸薬および迅速に膨化する水不溶性崩壊剤からなる少なくとも一部の制酸薬が顆粒の制酸薬とからなる固形薬製剤の形状を提供する。

固形製剤の形状における全制酸薬のうち少なくとも50重量%は、前記(2)に記載されている特定方法にて顆粒化されることが好ましい。一般に、シメチジンに対する制酸薬の割合が増加するにつれて、このように顆粒化した制酸薬の割合を増加させることが望ましい。本

発明の1つの好ましい具体例では、實質的にすべての制酸剤がこのように顆粒化されていることである。

「自由に溶ける」なる語が、特定レベルの溶解度を示すことがその分野において知られており、すなわち、米国薬局方において、物質が溶液中にて10%溶液を形成しうることを意味すると定義されている。物質が、水中、少なくとも50%溶液を形成できることが好ましい。

典型的には、水に溶けやすい固形希釈剤は、糖および/または糖アルコールである。

糖および糖アルコールの例は、シムクロース、ラクトース、ソルビトール、キシリトールおよびマンニトールで、好ましい希釈剤はラクトース、ソルビトールおよびソルビトール/ラクトースの混合物である。

制酸剤に助する固形希釈剤の割合(w/w)は、1:1ないし8:1の範囲、とりわけ、約3:1であることが好ましい。

典型的には、迅速に膨化する水-不溶性崩壊剤は、崩壊剤(例え

水酸化アルミニウム-炭酸マグネシウムの共乾結ゲルから選択される。典型的制酸剤は、水酸化アルミニウムまたは水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムの混合物である。

一般に、1投与形は、5mg量と30mg量の間、好ましくは約14mg量の制酸剤を含有する。

シメチジンは、通常、投与形当たり、50mgから800mgの量含まれており、典型的には、投与形は100mgまたは200mgのシメチジンを含有する。

投与形の例は、錠剤、カプセル剤またはロゼンジを包含する。

本発明の組成物は、嚥しゃく錠形、すなわち、嚥しゃくした場合、口中にて容易に崩壊する錠剤であってもよい。嚥しゃく錠では、シメチジンの苦しい旨味は、食感問題として、苦味をマスクする手段を備えていることが必要であることを意味する。苦味をマスクする1つの手段は、苦味をマスクするのに効果的であるが、シメチジンの生物学的利用性に有害に影響を及ぼさない量のコーティング剤でシメチジンを被覆することである。

### 特許平2-500717(3)

ば、W O 8 7 / 0 5 8 0 4 として公開された国際特許出願番号 P C T / U 5 8 7 / 0 0 3 0 2 中の引用を参照)として当業者に公知なタイプの合成または単合成ポリマーである。崩壊剤の例は、炭酸カルシウム、カルシウム、特に、クロスカルメロースナトリウム(Crosscarmellose sodium)およびクロスカルメロースカルシウム、炭酸ポリビニルピロリドンのような高分子崩壊剤および崩壊ポリコロールナトリウムを包含する。

典型的には、崩壊剤は、顆粒の乾重量に対して約0.5%(w/w)から約8%(w/w)、特に、約2%(w/w)の量を有する。

制酸剤を含有する顆粒は、乾式顆粒化法、例えば、ロール圧縮機または錠剤プレス機を用いて圧縮し、つづいて圧縮物をミル化することにより、低融解性を有する顆粒を得る。かかる場合、顆粒化混合物は、適宜、滑剤を含有しうる。滑剤の例は、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸塩およびステアリン酸である。

制酸剤は、典型的には、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウムおよび共乾結ゲル、例えば、

かかるコーティング剤の1つが、商品名オードラゲットB (Eudragit B) で市販されているジメチルアミノエチルメタクリレート/メタクリル酸エステルのコポリマーである。英国特許出願番号 8 7 1 0 9 8 5 号および第 8 7 1 0 9 6 6 号からの優先権を主張している共に係属中の特許出願(参考番号 1 9 4 0)によれば、シメチジンは、崩壊剤として、シメチジンに対して2~20%(w/w)量のオードラゲットBを用いて顆粒化することができる。この範囲のオードラゲットBを充満して用いることにより、シメチジンの苦味はマスクされるが、分解特性およびそれによる生物学的利用性は許容されたままで維持する。

シメチジンおよび崩壊剤含有顆粒の他に、本発明の固形投与形は、他の医薬成分を含有しうる。例えば、投与形を圧縮工程に付す場合、該投与形は、さらに、滑剤、典型的には、ステアリン酸またはステアリン酸塩、特に、ステアリン酸マグネシウムを含有することができる。

本発明の組成物はまた、添加甘味剤、例えば、アスパルテーム

(aspartame)、シクロサート(cyclamate)およびサッカリン、および  
当業者に公知の着色剤およびフレーバー剤を含有しうる。  
本発明を以下の実施例に於いてさらに詳しく説明する。

**実施例1**100mg吸レック錠

成分	mg/錠剤	%w/w
シメチジンブレン混合顆粒		
シメチジン	100.0	90.9
オードラギットE100*	10.0	9.1
別添剤(A1/Mg)顆粒		
直接圧縮ソルビトール	590.0	94.01
直接圧縮ラクトース		
結晶質	325.0	18.78
塊砕乾燥	325.0	18.78
クロスカルメロース		
ナトリウムタイプA	90.0	1.73

\*塩化メチレンの40%w/v溶液として、顆粒化でシメチジン  
に添加した。付添は加工処理中にて喪失した。

\*\* 使用量は、原料の効力について調整した；

乾燥水酸化アルミニウムゲルの標準量は、A1、O、1錠に付  
合117.5mgまたは水酸化アルミニウム(A1(OH)<sub>3</sub>)錠に  
付合180mgに等しい。

**方法記載**

塩化メチレン中、オードラギットE100の40%w/v溶液を、  
混合しながらシメチジンに加え、顆粒が形成されるまでブレンドす  
る。得られた顆粒を乾燥し、ついで18メッシュのスクリーンを介  
してシーブする。

別添剤顆粒用の水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムおよび  
他の成分を、12メッシュ(1.4)のスクリーンを介してシーブ  
し、一緒に混合する。得られた混合物を回転式錠剤プレス上で圧縮  
し、得られた圧縮物を12メッシュのスクリーンを用いてミル化す  
る。

**特表平2-500717 (4)**

乾燥水酸化アルミニウムゲル**	250.0	14.41
水酸化マグネシウム**	200.0	11.53
ステアリン酸マグネシウム	15.0	0.88
	1735.0	100.00

圧縮用錠剤混合物mg/錠剤

シメチジンブレン混合顆粒	110.0
別添剤(A1/Mg)顆粒	1735.0
アスパルテーム	8.0
ペパーミント	15.0
ソッチ・フルッチ(Tutti Fruitti)	5.0
スベアーミント	5.0
ラクトース	200.0
クロスカルメロースナトリウム	
タイプA	80.0
ステアリン酸マグネシウム	15.0
	2118.0

シメチジン顆粒、別添剤顆粒および顆粒化外成分をコンベレン  
ダーに入れ、十分に混合する。得られた混合物を錠剤ブレンダーから  
取り出し、適当なパンチを備えた適当な回転式錠剤プレス上で圧縮  
する。

**実施例2**200mg吸レック錠**成分**

シメチジンブレン混合顆粒	mg/錠剤	%w/w
シメチジン	200.0	90.9
オードラギットE100*	20.0	9.1
別添剤(A1/Mg)錠剤		
ソルビトール：直接圧縮グレード	295.0	94.01
ラクトース：直接圧縮グレード		
塊砕乾燥	162.5	18.78
結晶質	162.5	18.78
乾燥水酸化アルミニウムゲル	125.0	14.41

## 精製平2-500747(5)

水酸化マグネシウム	100.0	11.53
クロスカルメロース		
ナトリウムタイプA	15.0	1.73
ステアリン酸マグネシウム	<u>7.5</u>	<u>0.86</u>
	867.5	100.00

アスパルテーム	3.0
アニス	20.0
バタースコッチ	20.0
ステアリン酸マグネシウム	<u>22.5</u> または <u>37.5</u>
合計	2048.0 2063.0

## 圧縮用錠剤混合物

## 成分

シメチジンブレン混合顆粒	220.0
制酸薬(A1/Mg)顆粒	867.5
乾燥水酸化アルミニウムゲル	125.0
水酸化マグネシウム	100.0
ソルビトール：直接圧縮グレード	295.0
ラクトース：直接圧縮グレード	
吸着乾燥	162.5
結晶質	162.5
クロスカルメロースナトリウム	
タイプA	45.0

※ 塩化メチレンの40%w/v溶液として、顆粒化までシメチジンに添加した。乾燥は加工処理中にて喪失した。

## 方法記述

シメチジンブレン混合顆粒および制酸薬顆粒は、前記実施例1の記載方法にしたがって製造した。ついで、シメチジン顆粒および制酸薬顆粒を残りの成分とブレンドし、適量の錠剤パンチ物およびダイを用いた回転式プレス上で圧縮した。以下の実施例3および4の原料は、同様な方法にて製造した。

## 実施例3

200mg錠剤

## 成分

シメチジンブレン混合顆粒	成分	%w/w
シメチジン	200.0	90.9
オードラベットE100*	20.0	9.1
制酸薬(A1/Mg)顆粒	成分	%w/w
ソルビトール：直接圧縮グレード	590.0	34.01
ラクトース：直接圧縮グレード		
吸着乾燥	325.0	18.73
結晶質	325.0	18.73
乾燥水酸化アルミニウムゲル	250.0	14.41
水酸化マグネシウム	200.0	11.53
クロスカルメロース		
ナトリウムタイプA	30.0	1.73
ステアリン酸マグネシウム	<u>15.0</u>	<u>0.86</u>
	1735.0	100.00

制酸薬(A1/Mg)顆粒	1735.0
微結晶セルロース	
(アビスル(Avisel)PB102)*	200.0
アスパルテーム	10.0
アニス	20.0
バタースコッチ	20.0
ステアリン酸マグネシウム	<u>15.0</u>
合計	2220.0

※ 塩化メチレンの40%w/v溶液として、顆粒化までシメチジンに添加した。乾燥は加工処理中にて喪失した。

\*は、クロスカルメロースナトリウムタイプAおよびアビスルPB102は、同方社、ペンシルヴェニア州、フィラデルフィア、FMCコーポレーションから入手可能である。

## 実施例4

100mg錠剤

## 圧縮用錠剤混合物

## 成分

シメチジンブレン混合顆粒	220.0
--------------	-------

## 成分

シノチレンブレンド合剤	kg/段別	%w/w
シノチレン	100.0	90.9
オードラゲット E 1000	10.0	9.1
制酸剤(A1/Mg)単位	kg/段別	%w/w
ラクトース：直接圧縮グレード		
珪藻乾燥	190.0	29.23
珪藻質	190.0	29.23
乾燥水酸化アルミニウムゲル	125.0	19.23
水酸化マグネシウム	100.0	15.88
クロスカルメロース		
ナトリウムタイプA	90.0	4.62
スタアリン酸マグネシウム	15.0	2.31
	650.0	100.00

圧縮用乾燥配合物	kg/段別
シノチレンブレンド合剤	110.0
制酸剤(A1/Mg)単位	650.0

## 特表平2-500747(6)

乾燥水酸化アルミニウムゲル	125.0
水酸化マグネシウム	100.0
ソルビトール：直接圧縮グレード	590.0
ラクトース：直接圧縮グレード	
珪藻乾燥	190.0
珪藻質	190.0
クロスカルメロースナトリウム	
タイプA	90.0
アスパルテーム	3.0
アニス	20.0
バクテスコッチ	20.0
スタアリン酸マグネシウム	15.0
サッカリンナトリウム	6.0
合計	2048.0

\* 塩化メチレンの40%w/v溶液として、酸化状態でシノチレンに添加した。溶液は加工処理中にて変化した。

## 国際調査報告書

PCT/JP 98/00350

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	
IPC Class. H 01 K 33/18; A 61 K 33/10; A 61 K 3/30; A 61 K 31/00	
2. FIELD OF INVENTION	
3. SUMMARY OF THE INVENTION	
4. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
5. DESCRIPTION OF THE INVENTION	
6. CLAIMS	
7. REFERENCES	
8. OTHER INFORMATION	
9. STATEMENT OF THE INVENTOR	
10. STATEMENT OF THE AGENT	
11. STATEMENT OF THE INVENTOR'S ATTORNEY	
12. STATEMENT OF THE AGENT'S ATTORNEY	
13. STATEMENT OF THE INVENTOR'S ATTORNEY'S ATTORNEY	
14. STATEMENT OF THE AGENT'S ATTORNEY'S ATTORNEY	
15. STATEMENT OF THE INVENTOR'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY	
16. STATEMENT OF THE AGENT'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY	
17. STATEMENT OF THE INVENTOR'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY	
18. STATEMENT OF THE AGENT'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY	
19. STATEMENT OF THE INVENTOR'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY	
20. STATEMENT OF THE AGENT'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY	

PCT/JP 98/00350

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	
IPC Class. H 01 K 33/18; A 61 K 33/10; A 61 K 3/30; A 61 K 31/00	
2. FIELD OF INVENTION	
3. SUMMARY OF THE INVENTION	
4. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
5. DESCRIPTION OF THE INVENTION	
6. CLAIMS	
7. REFERENCES	
8. OTHER INFORMATION	
9. STATEMENT OF THE INVENTOR	
10. STATEMENT OF THE AGENT	
11. STATEMENT OF THE INVENTOR'S ATTORNEY	
12. STATEMENT OF THE AGENT'S ATTORNEY	
13. STATEMENT OF THE INVENTOR'S ATTORNEY'S ATTORNEY	
14. STATEMENT OF THE AGENT'S ATTORNEY'S ATTORNEY	
15. STATEMENT OF THE INVENTOR'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY	
16. STATEMENT OF THE AGENT'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY	
17. STATEMENT OF THE INVENTOR'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY	
18. STATEMENT OF THE AGENT'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY	
19. STATEMENT OF THE INVENTOR'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY	
20. STATEMENT OF THE AGENT'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY'S ATTORNEY	

特表平2-500747(7)

国際調査報告

GB 8100310  
SA 22041

This report contains the patent family members which is the patent document filed in the international patent search system.  
The document set is available to the European Patent Office (EPO) on the 1/1/1998.  
The European Patent Office (EPO) is not liable for the patent document which is not the subject of international search.

Patent document number and date	Publication date	Patent family members	Publication date
EP-A- 0001680	22-08-79	JP-A- 84118022	14-08-79
		AU-A- 8398179	14-08-79
		GB-A- 1401815	04-11-81
		CA-A- 1337418	08-09-88
		AU-B- 525122	21-10-88
EP-A- 0138140	04-01-83	NO-A- 0508056	25-04-86
		AU-A- 8503904	07-06-88
		JP-A- 61500222	04-02-85
		AU-B- 860808	08-04-87
		DE-A- 3467703	07-01-88
		CA-A- 1228149	19-07-88
EP-B- 0385	21-04-88	NL-A- 0117127	07-04-87
		US-A- 4801871	17-03-90
		DE-A- 690677	01-04-87
		DE-A- 3818280	08-08-91
		FR-A- 1815041	
		GB-A- 1180280	

For more details about this report, see Official Journal of the European Patent Office No. 1/1998

第1頁の続き

④発明者

レオナルド、グラハム・スタン  
レイイギリス国イングランド、ハートフォードシャー・エイエル4・9  
アールエヌ、セント・アルバンス、マーシャルスウィック、ヘイゼ  
ルメア・ロード80番